CITED REFERENCE 2

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公表特許公報（Ａ）　(11)特許出願公表番号
特表平10－507092
(43)公表日　平成10年(1998)７月14日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	ＦＩ
Ａ６１Ｍ　29/00		Ａ６１Ｍ　29/00

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全 51 頁）

(21)出願番号　特願平8－503514
(86)(22)出願日　平成７年(1995)６月23日
(85)翻訳文提出日　平成８年(1996)12月20日
(86)国際出願番号　ＰＣＴ／ＵＳ９５／０９０５５
(87)国際公開番号　ＷＯ９６／００１１２
(87)国際公開日　平成８年(1996)１月４日
(31)優先権主張番号　０８／２６４，４５８
(32)優先日　1994年６月23日
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）

(71)出願人　コーメディックス　コーポレーション
アメリカ合衆国テキサス州　77565　クレア　レーク　ショーレス　マリナ　ベイ　ドライブ　1302　スイート　209エイ
(72)発明者　イゴ，　ステフェン　アール
アメリカ合衆国テキサス州　77565　クレア　レーク　ショーレス　マリナ　ベイ　ドライブ　1302　スイート　209エイ
(72)発明者　メドー，　ジェームズ　ダブリュー
アメリカ合衆国テキサス州　77027　ヒューストン　オークシャー　ドライブ　4715
(74)代理人　弁理士　斉藤　武彦　（外１名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　血管の治療方法及び装置

(57)【要約】
治療上有効な投与速度で、血管外治療部位（４）に、酸化窒素又は酸化窒素供与剤例えばナトリウムニトロプルシド及びニトログリセリンを含む、内皮由来生物活性剤の同族体特にニトロ血管拡張剤を投与（１１、１５）することにより、血管血栓症及び形成術の再狭窄に関する、哺乳動物特にヒトの血管特に冠状血管（３）を治療して、それにより血管再血栓症（３'）、不安定狭心症及び心筋梗塞の発生を低下させる方法及び装置。

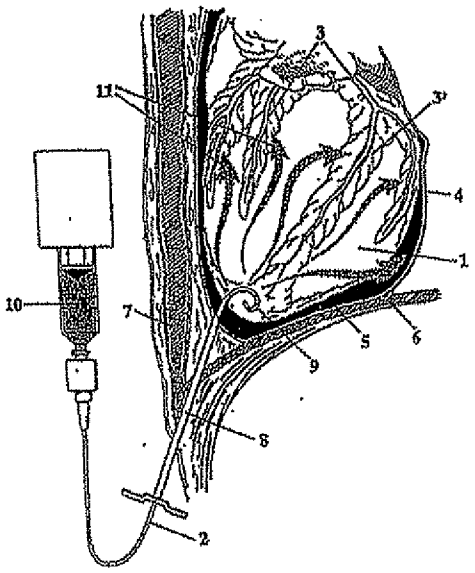

FIG. 1

【特許請求の範囲】

1．治療上有効な投与速度で血管外の治療部位へ内皮由来生物活性剤の同族体を投与することを含む哺乳動物の血管を治療する方法。

2．該同族体が、プロスタサイクリン、プロスタグランディンE1、及びニトロ血管拡張剤である請求項1の方法。

3．該ニトロ血管拡張剤が、酸化窒素又は酸化窒素供与剤である請求項2の方法。

4．該酸化窒素供与剤が、L－アルギニン、ナトリウムニトロプルシド又はニトログリセリン、又はこれらの組み合わせである請求項3の方法。

5．該同族体が、ナトリウムニトロプルシドである請求項1の方法。

6．該治療部位が、冠状血管である請求項1の方法。

7．該治療部位が、冠状動脈である請求項1の方法。

8．該治療部位が、動脈バイパスのための静脈移植である請求項6の方法。

9．該投与段階が、継続する時間にわたってコントロールされたやり方で該同族体を伝達することを含む請求項1の方法。

10．該投与段階が、該冠状血管へ該同族体を心膜内且つ血管外で伝達することを含む請求項6の方法。

11．該投与段階が、該冠状血管へ血管外で経皮的に挿入されたカテーテルを経て該同族体を心膜内に注入することを含む請求項10の方法。

12．該投与段階が、該冠状血管へ該同族体を心膜通過且つ血管外で伝達することを含む請求項6の方法。

13．該投与段階が、該冠状血管へ血管外で経皮的に挿入されたカテーテルを経て該同族体を心膜通過で注入することを含む請求項12の方法。

14．該投与段階が、該冠状血管へ心膜通過且つ血管外で該同族体をイオン導入的に伝達することを含む請求項12の方法。

15．該投与段階が、該同族体の長時間にわたる放出の可能な移植物を該冠状血管へ血管外で挿入することを含む請求項6の方法。

16．該血管外移植物を挿入する該段階が、心臓を囲む心膜嚢に隣接、上又は中に該移植物を経皮的に挿入することを含む請求項15の方法。

１７．該血管外移植物を挿入する該段階が、動脈バイパスのために使用される静脈移植の回りに該移植物を外科的に包むことを含む請求項１５の方法。

１８．該血管外移植物が、該同族体を含む生物分解可能なコントロール放出重合体である請求項１５の方法。

１９．該投与速度は、全身的な低血圧又は抗凝固を誘導することなく、該治療部位で、血管拡張の促進、血管痙攣の阻害、血小板凝集の阻害、血管血栓症の阻害、及び血小板成長因子の放出の阻害の治療効果の１種以上をもたらすのに有効である請求項１の方法。

２０．該投与速度は、約０．１－約３．０μｇ／ｋｇ／分である請求項１の方法。

２１．治療上有効な投与量で、血管にナトリウムニトロプルシドを心膜内又は心膜通過で供給することを含む、哺乳動物の冠状血管を治療する方法。

２２．心膜の空間から心臓活性又は心血管活性医薬を投与することを含む心臓を治療する方法。

２３．該医薬が、血管拡張、抗血小板、抗凝固、血栓分解、抗炎症、抗不整脈、心筋、抗核分裂、脈管形成、抗アテローム及び遺伝子治療剤から選ばれる請求項２２の方法。

【発明の詳細な説明】

血管の治療方法及び装置

技術分野

本発明は、哺乳動物の生物活性剤の部位に特異的な伝達、特に心臓及び末梢血管の適用のための方法及び装置に関し、さらに特に心膜内へのアクセスにより心臓を治療する方法に関する。

背景技術

1．病理学的背景

A．血管の内皮機能

正常の血管は、内皮細胞の層により裏打ちされている。内皮は、局部的な因子（内皮由来弛緩因子［酸化窒素］及びプロスタグランディンI_2［PGI_2又はプロスタサイクリン］）を血管壁に放出し（壁内放出）、血流中に放出する（腔内放出）。これらの因子は、血管の緊張（血管弛緩）を維持し、血管内表面上のクロット形成（血小板付着及び凝集）を阻害し、単核細胞の付着及び化学走性を阻害し、そして平滑筋細胞の移動及び増殖を阻害する。正常の内皮は、血小板の凝集に応じてプロスタサイクリン及び酸化窒素の両者を放出する。酸化窒素の放出は、血小板の付着を阻害し、さらなる凝集を防ぎ、そして血小板の分解を促進する。血小板由来のトロンボキサンA_2により促進されるプロスタサイクリンの放出は、酸化窒素と協同的に作用して血小板仲介血管収縮を防ぐ。このプロセスの結果として、血管拡張及び血栓崩壊が生じ、そして血流が維持される。しかし、もし内皮が機能不全であるか又は損傷されるならば、酸化窒素及びプロスタサイクリンの放出は、損なわれる。血小板の凝集及び付着は、反対されることなく生じ、血小板由来生成物は、平滑筋細胞に直接作用して血管収縮を生じさせる。その結果、血栓生成及び血管痙攣が非常に生じやすい血管が生ずる。「Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor」Palmer R.ら、NATURE、327：524、1987；「Control of coronary

vascular tone by nitric oxide」Kelm M. ら、CIRC. RES. 66：1561、1990：「Regulatory functions of the vascular endothelium」Vane J. ら、N. ENGL. J. MED. 323：27、1990：「Endothelial modulation of vascular tone：Relevance to coronary angioplastry and restenosis」Harrison D. J. AMER. COL. CARDIOL. 17：71B、1991：「The antiaggregating properties of vascular endothelium；Interaction between prostacylin and nitric oxide」Radomski M. ら、BRIT. J. PHARMACOL. 92：639、1987：「EDRF increases cyclic GMP in platelets during passage through the coronary vascular bed」Pohl U. ら、CIRC. RES. 65：1798、1989：「Human endothelial cells inhibit platelet aggregation by separately stimulating platelet cAMP and cGMP」Alheid U. ら、EUROP. J. PHARMACOL. 164：103、1989：「Nitric oxide；An endogenous modulator of leukocyte adhesion」Kubes P. ら、PROC. NATL. ACAD. SCI. 88：4651、1991：「Nitric oxide and prostacyclin：Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vivo」Bath P. ら、ARTERIOSCLER. THROMB. 11：254、1991：「Nitric oxide genera

ting vasodilators and 8－Br－cGMP inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells」Garg U. ら、J. CLIN. INVEST. 83：1774、1989：「Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease：A review」Jacobsen D. SURGERY 93：564、1983参照。

B．血管の狭窄

アテローム動脈硬化は、種々の理由から長い年月にわたって血管内に形成される。生ずる病変又はプラークは、徐々に血管を閉塞し、そして重要な器官への血流を妨げる。狭窄性の病変は、内皮によりカバーされるとき、安定なものと呼ばれる。「Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension」Schwartz S. ら、PROG. CARDIOVASC. DIS. 26：355、1984及び「The pathogenesis of atherosclerosis：An update」Ross R. N. ENGL. J. MED. 314：488、1986参照。

不安定な狭窄の病変は、冠状動脈狭窄の部位で内皮細胞の損傷を伴う。内皮への損傷は、内皮由来因子の局部的な放出を停止させる。血管壁への重大な損傷は、その下のコラーゲン層を暴露し、それは、直ちに血小板の付着及び凝集（クランピング）を活性化し、そして血管収縮（痙攣）を促進する。血小板血液クロットカスケードが開始され、トロンビン及びフィブリンが血管の損傷の部位で速やかに形成され、そして血栓の形成が開始される。凝集する血小板は、局所的な成長因子（血小板由来成長因子又はPDGF）を放出し、それは、血管壁内の平滑筋細胞を活性化する。日又は週の単位で、平滑筋細胞は、血栓に移動し、そして増殖し、血栓が構成されるようになる。「The restenosis par

adigm revisited:An alternative proposal for cellular mechanisms」Schwartz R. ら、J. AMER. COL. CARDIOL. 20:1284、1992:「The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes:Parts I and II」Fuster V. ら、N. ENG L. J.MED.326:242及び310、1992:「Migration of smooth muscle and endothelial cells」Casscells W. CIRC. 86:723、1992:「The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty」Ip Jら、J. AMER. COL. CARDIOL. 17:77B、1991:「Syndromes of accelerated atherosclerosis:Roles of vascular injury and smooth muscle cell proliferation」Ip J. ら、AMER. COL. CARDIOL. 15:1667、1990:「Time course of smooth muscle cell proliferation in the intimaand media of arteries following experimental angioplasty」Hanke H. ら、CIRC. RES. 67:651、1990:「Effect of platelet factors on migration of cultured bovine aortic endothelial and smooth muscle cells」Bell L. ら、CIRC. RES. 65:1057、1989:「Role of platelets in smooth muscle cell proliferation and migration after vascular injury in rat carotid artery」Fingerle J. ら、PROC. NATL. ACAD .SCI.86:8412、1989:「Restenosis after c

oronary angioplasty:Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia」Liu M. ら、CIRC. 79:1374、1989:「Is vasopasm related to platelet deposition?」Lam J. ら、CIRC. 75:243、1988:「Role of platelets and thrombosis in mechanisms of acute occlusion andrestenosis after angioplasty」Harker L. ら、AMER. J. CARDIOL. 60:20B、1987:及び「Restenosis after arterial angioplasty:A hemorrheologic response to injury」Chesebro J. ら、AMER. J. CARDIOL. 60:10B、1987参照。

C．冠状動脈の狭窄

上記の血管収縮性生理学的メカニズムは、末梢及び冠状の両方の動脈において生ずるが、プロセスの結果は、冠状動脈においてより生命を脅かす。冠状動脈、即ち心臓の動脈は、酸素化された動脈血により心筋を灌流する。それらは、必須の栄養素を提供し、そして代謝の廃物及び気体の交換をする。これらの動脈は、患者が生きている間中、連続的な血流について絶え間のないサービスの要求を満たす。内皮の損傷による重大な隣接する冠状動脈の狭窄は、周期的な冠状の流れ（「CFR」）の減少を生じさせる。これらは、損傷された動脈中の血流における周期的又は痙攣性の進行性の減少である。CFRの症状の発現は、不安定な狭心症、急性心筋梗塞及び突然死を含む臨床上の急性虚心性心臓疾患症候群に関連する。共通の病理学的な関連は、血管痙攣及び／又は血栓形成を伴う内皮の損傷である。

冠状動脈疾患は、現在米国における死亡の主要な原因である。１９９２年では、米国における不安定狭心症の患者の臨床上の人口は、約１百万人を数える。これらの患者の中で、１６万人は、冠状血栓溶解療法を行っていると推定され、クロット溶解剤が、静脈内又は冠状内に注入されて血栓の生じた血管を再開し、そ

し

て心筋梗塞及び突然死の発生を減少させる。「Mechanisms contributing to precipitation of unstable angina and acute myocardial infarction: Implications regarding therapy」Epstein S. ら、AMER. J. CARDIOL. 54:1245、1984:「Unstable angina with fatal outcome:Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death」Willerson J. ら、J. AMER. COL. CARDIOL. 8:245、1986:「Platelets and thrombolytic therapy」Coller B. N. ENGL. J. MED. 322:33、1990及び「Frequency and severity of cyclic flow alterations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury」Willerson J. ら、PROC. NATL. ACAD. SCI. 88:10624、1991参照。

2．冠状動脈疾患のための手術のやり方

A．やり方

歴史上、進行したアテローム動脈硬化の冠状動脈疾患（即ち、投薬のみによる療法に従うもの以上のもの）の治療は、冠状動脈バイパス移植（「CABG」）の形の心臓手術を含んでいる。患者は、心肺のバイパス（心臓−肺マシン）に置かれ、そして心筋を、一時的に停止させる（心臓麻痺）。修復は、次に、血流を冠状動脈の障害の回りに流す、迂回導管を移植した血管（静脈又は動脈の移植）の形で心臓に外科的に行われる。CABG手術は、有効であることが示されているが、それは、固有の手術上の危険を有し、数週間の回復期間を要する。199

２年には、約２９万人の患者が、米国ではＣＡＢＧ手術を受けた。

アテローム冠状動脈疾患の治療における主な進歩は、１９７０年代の後半に生じ、それは、進入性の少ない経皮経管冠動脈形成術（「ＰＴＣＡ」）の導入である。ＰＴＣＡ技術は、その尖端に小さい膨張するバルーンを有するカテーテルの、足又は腕の動脈から冠状血管の狭窄の領域への逆行性導入を含む。カテーテルは、直接的蛍光透視のガイダンスを経て動脈を通って進み、そして血管の光の狭いところを通過する。一度正しいところに置かれると、カテーテルのバルーンは、短い時間膨張する。これは、病変又は血管の機械的な変形を生じ、次に断面積を増大させる。これは、次に、障害及びトランスルミナルの圧力勾配を減少させ、そして冠状動脈を通る血流を増加させる。ＰＴＣＡ又は形成術は、現在では、血管内の狭窄を低下させる他の経皮トランスルミナル方法を含み、そしてバルーンの膨張ばかりでなく熱剥離、並びに病変の削り、引き抜き又は超音波粉砕による機械的アテレクトミー（ａｔｈｅｒｅｃｔｏｍｙ）を含むことができる用語である。１９９２年中、米国では、約４０万人の患者が冠状形成術の手術を受けたと推定される。

Ｂ．血管の再狭窄の問題

血栓分解療法、ＣＡＢＧオペレーション及びＰＴＣＡの方法により代表される冠状動脈疾患の治療における主な治療上の進歩にかかわらず、これらの手段の成功は、最も顕著には血栓分解及び形成術を行った患者における、血管が再び狭くなること又は再閉止の成長により阻害されてきた。急激な血管の閉塞又は初期の再狭窄は、血管の損傷の部位での血管収縮及び／又は血小板血栓の形成により、術後数時間から数日の単位で成長する。しかし、さらに普通のしかも主な制限は、手術から達成される総ての得られたものを否定する、その前の狭窄状態への疾患血管の進行性の逆戻りの成長である。この次第に狭くなるプロセスは、再狭窄又は内皮の過形成と呼ばれる。再狭窄は、形成術並びに血管バイパス手術後の静脈の移植の後の内皮の損傷に対する修復反応である。事象の順序は、内皮の損傷に伴う不安定病変について上述されたのと同様であり、血小板凝集、血管収縮、血栓形成、ＰＤＧＦの放出、平滑筋細胞の増殖及び血栓の構成のプロセスを経て

進む。

臨床上の研究は、血栓分解療法は、治療された患者の約２０％が無効であり、そして初めから療法に反応するこれらの患者の２０％が、１週間以内に血管の再

血栓を生じさせることを示す。臨床上の研究は、また、有意な再狭窄は、６月以内にＰＴＣＡ患者の約４０％で生じ、１年以内にＣＡＢＧ患者の約２０％で生ずることを示す。この合併症は、致死率の増大をもたらし、手術の繰り返しを必要とし、そして医学上のコストを増大させる。１９９２年に米国で行われた推定の６９万件の冠状血管再生手術により、これらの発病率は、約２０万人の患者が、術後１年以内に血管の再狭窄を発生させたことを意味する。手術の繰り返しは、米国において追加のヘルス・ケアのコストの２８．５億ドルに相当するだろう。

６．副作用のない血管再狭窄の予防における不成功

現在、血管の再狭窄の主な臨床上の問題を常に防ぐ療法は、何も知られていない。静脈内の投薬は、ＰＴＣＡの再狭窄及び他の冠状疾患症候群を防ぐ手段として試みられてきた。全身的に投与されたプラバスタチン（米国特許第４３４６２７号）及びロバスタチン（米国特許第５１４００１２号）は、ともにHMG CoAレダクターゼ阻害剤であるが、形成術後の再狭窄を防ぐといわれている。プロスタグランディンE_1（「PGE_1」、内皮由来PGI_1及びプロスタサイクリンの同族体（ｃｏｎｇｅｎｅｒ））並びに周知の有効な抗血小板、抗炎症及び抗増殖性の効果を有する血管拡張剤［「Ｈｅｍｏｄｙｎａｍｉｃ ｅｆｆｅｃｔ ｓ ｏｆ ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ E_1 ｉｎｆｕｓｉｏｎ ｉｎ ｐａｔ ｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ａｃｕｔｅ ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ ｉｎｆａｒｃｔｉ ｏｎ ａｎｄ ｌｅｆｔ ｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ ｆａｉｌｕｒｅ」Ｐｏｐａ ｔＫ．ら、ＡＭＥＲ．ＨＥＡＲＴ Ｊ．１０３：４８５、１９８２：「Ｃｏｍｐ ａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｅｑｕｉｍｏｌａｒ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ ｏ ｆ ｉｌｏｐｒｏｓｔ，ｐｒｏｓｔａｃｙｃｌｉｎ，ａｎｄ ｐｒｏｓｔａｇｌａ ｎｄｉｎ E_1 ｏｎ ｈｕｍａｎ ｐｌａｔｅｌｅｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」Ｆ ｉｓｈｅｒ Ｃ．ら、Ｊ．ＬＡＢ．ＣＬＩＮ．ＭＥＤ．１０９：１８４、１９８７及び「Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ E_1 ｉｎｈｉｂｉｔｓ ＤＮＡ ｓｙ

nthesis in arterial smooth muscle cells stimulated with platelet－derived growth factors」Nilsson J.ら、ATHEROSCLEROSIS 53：77、1984参照］は、PTCA前及び後に冠状内に投

与される65ngのボルス後、PTCA後12時間20－40ng／kg／分の投与量で静脈内に注入されるとき、患者の急激な閉塞及び初期の再狭窄を阻害することが報告されている。「Prostaglandin E_1 infusion after angioplasty in humans inhibits abrupt occlusion and early restenosis」See J.ら、ADV. PROSTAGLANDIN, THROMBOXANE AND LEUKOTRIENE RES. 17：266、1987。しかし、プロスタサイクリン（PGI_2）は、PTCA前及び後に7.0ng／kg／分で冠状内注入後、PTCA後48時間5.0ng／kg／分の投与量で静脈内に注入されたが、PTCA後5月の冠状再狭窄の率を低下させなかった。「Effect of short－term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty」Knudtson M.ら、J. AMER. COL. CARDIOL. 15：691、1990。

ナトリウムニトロプルシド及びニトログリセリンを含む他の有機ナイトレートは、長い間血管拡張剤として使用されてきており、そして、上記の研究は、酸化窒素が内因性の内皮由来ニトロ血管拡張剤であることを示す。これらの剤は、また、抗血小板作用を有する。「The interaction of sodium nitroprusside with human endothelial cells and platelets：Nitroprusside and prostacyclin synergistically inhibit platelet function」Levin R.ら、

CIRC. 66：1299、1982：「Platelets、vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury：A new antithrombotic role for an old drug」Lam J.ら、CIRC. 78：7122、1988。狭窄されしかも内皮を損傷されたイヌの冠状動脈の研究では、60mg／kgの投与量のL－アルギニン（酸化窒素合成の前駆物）の注入による内因性酸化窒素の促進は、血小板凝集を低下させそしてCFRを廃止した。「Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium－injured arteries」Yao S.ら、CIRC. 86：1302、1992。10－15μg／kg／分の投与量での静脈内ニトログリセリン注入は、イヌの狭窄されしかも内皮を損傷した冠状動脈におけるCFRを阻害した。この作用は、30分間100mg／kgの投与量での還元されたチオール、N－アセチルシステインにより前処理により増強された。「Intravenous nitroglycerin infusion inhibits cyclic blood flow responses caused by periodic platelet thrombus formation in stenosed caine coronary arteries」Folts J.ら、CIRC. 83：2122、1991。ナトリウムニトロプルシドも、酸化窒素供与剤である。「Metabolic activation of sodium nitroprusside to nitric oxide in vascular smooth muscle」Kowaluk E.ら、J. PHARMACOL. EXPER. THERAPEUTICS 262：916、1992。

PGE_1、PGI_2、プロスタサイクリン、ナトリウムニトロプルシド及び他の有機ニトレートの全身性注入による困難さは、有利な心臓の効果のサインをもたらすほど高い投与量では、これらの生物活性剤の有効な血管拡張及び抗血小板の

作用は、また、出血及び低血圧の全身的な副作用を生ずる。どんな周知の療法も、出血及び低血圧の全身的な副作用を低下させつつ、重症の冠状血栓症及び慢性の血管再狭窄を常に防止しない。「Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty:The search for a 'magic bullet'」Hermans W.ら、AMER. HEART J. 122:171、1991:及び「Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty」Popma J.ら、CIRC. 84:1426、1991。

最近、動脈壁への部位特異性医薬伝達が、PTCA後の血管再狭窄を含む血管の疾患の治療に新しい戦略となってきている。これらの医薬伝達系は、（1）ダブルバルーンカテーテル、多孔性バルーンカテーテル、微孔性バルーンカテーテル、チャンネルバルーンカテーテル、バルーンオーバーステントカテーテル、ヒドロゲル被覆バルーンカテーテル、イオン導入バルーンカテーテル及びステント装置を含む部位特異性（冠状動脈）医薬伝達のための血管内装置、（2）医薬溶出重合体マトリックス及びイオン導入パッチ装置を含む、外科移植を要する外膜細胞及び心外膜の医薬伝達装置、及び（3）医薬溶出微粒子の壁内注入を含む。これらの方法の総ては、血管壁への追加の外傷、医薬の急速な洗い出し、進入性の挿入の必要性、及び／又は作用の単一のメカニズムを有する治療剤の使用を含む或る問題により制限される。「Effect of controlled adventitial heparin delivery on smooth muscle proliferation following endothelial injury」Edelman E.ら、PROC. NATL. ACAD. SCI. 87:3773、1990:「Localized release of perivascular heparin inhibits intimal proliferation after endothelial injury without systemic anti

coagulation」Okada T.ら、NEUROSURGERY 25：892、1989：「Iontophoretic transmyocardial drug delivery：A novel approach to antiarrhythmic drug therapy」Avitall B.ら、CIRC. 85：1582、1992：「Direct intraarterial wall injection of microparticles via a catheter：A potential drug delivery strategy following agioplasty」Wilensky R.ら、AMER. HEART J. 122：

1136、1991：「Local antigoagulation without systemic effect using a polymer heparin delivery system」Okada T.ら、STROKE 19：1470、1988参照。

医薬の心膜内注入は、ヒトにおける悪性の又は房室のある心膜の滲出の治療に使用されてきた。心膜の空間中に注入されてきた医薬は、抗生物質、抗腫瘍物質、放射性物質及びフィブリン溶解剤を含む。部位特異性の医薬の伝達のこの方法は、低い血漿濃度及び少ない全身性毒性を有する心膜液中の高いしかも永続性の医薬レベルを達成するのに有効であることが示されてきた。どんな主な合併症も、心膜内医薬注入カテーテルに伴うことがなく、そして困難さなしに手術を繰り返すことが可能であることが報告されている。「Intrapericardialinstillation of platin in malignant pericardial effusion」Fiorentino M.ら、CANCER 62：1904、1988：及び「Use of streptokinase to aid drainage of postoperative pericardial effusion」Cross J.ら、BRIT. HEART J. 62：217、1989参照。

心膜内医薬伝達は、しかし、心膜の病理が正常である心臓特異的な治療に臨床

上利用されていない。それは、心膜の空間が通常小さく、そして進入性の手術又は標準の針による心膜穿刺技術による心臓の損傷の危険なしに、アクセスすることが極めて困難であるからである。心膜穿刺法は、蛍光透視のための装置及び心電図のモニタリングを使用して、心臓のカテーテル法のラボラトリーにおいて経験者によって行われる。針による心膜穿刺技術に伴う合併症は、冠状動脈或いは右心室の破裂、右心房又は心室の穿孔、胃又は大腸の穿刺、気胸、不整脈、タンポン挿入、低血圧、心室細動及び死亡を含む。針による心膜穿刺法に関する合併症の率は、心膜の空間及び液体の滲出の量が小さい（即ち、心膜の大きさが正常により近い）状態において増大する。

発明の開示

「裏返し（ｏｕｔｓｉｄｅｉｎ）」作用のために心膜の空間から医薬を伝達することにより、心臓活性又は心血管活性の作用を有する医薬により心臓を治療することが本発明の目的である。これらの医薬は、血管拡張、抗血小板、抗凝固、血栓分解、抗炎症、抗不整脈、心筋、抗核分裂、脈管形成、抗アテローム及び遺伝子治療剤から選ばれる医薬を含む。

血管の血栓症及び形成術の再狭窄、特に冠状血管の血栓症及び形成術の再狭窄の治療を提供し、それにより血管の血栓症、不安定狭心症、心筋梗塞及び突然死の発生率を低下させることが本発明の目的である。

冠状の形成術の再狭窄を防止し、それにより手術の結果を改善し、追加の介入の必要性を減少させ、そしてヘルスケアのコストを低下させることが本発明の目的である。

所望の治療効果を達成するのに有効な低い投与量で、しかも全身的に効果を一般化しないように局在化する生物活性物質の非全身性の部位特異的なしかも長時間の投与を提供するのが本発明の目的である。

全身性の作用を低下させつつ、損傷を受けた冠状血管へ血栓分解、血管拡張、抗血栓及び抗増殖性の作用を与えることが本発明の目的である。

冠状動脈手術の患者の静脈バイパス移植血栓症及び内皮の過形成を防止するのに有効な部位特異的な薬理学的治療のための伝達系を提供するのが本発明の目的

である。

本発明のこれら及び他の目的及び利点は、以下の本発明の記述から明らかになるだろう。

本発明者は、治療上有効な投与速度で血管外治療部位への、内皮由来生物活性剤、とくに酸化窒素供与体であるナトリウムニトロプルシドにより代表されるニトロ血管拡張剤の同族体の投与は、全身的な作用例えば血小板の機能の抑制及び出血を低下させつつ又は避けつつ、ＣＦＲを廃止するのに有効であることを見いだした。「血管外治療部位」により、本発明者は、血管の外部におおよそ隣接する部位を意味する。本発明により、内皮由来生物活性剤の同族体は、プロスタサイクリン、プロスタグランディンE_1、及びニトロ血管拡張剤を含む。ニトロ血管拡張剤は、酸化窒素、並びにＬ－アルギニン、ナトリウムニトロプルシド及びニトログリセリンを含む酸化窒素供与剤を含む。投与されたニトロ血管拡張剤は、全身性の低血圧又は抗凝固を含むことなく、治療部位において、血管拡張の促進、血管痙攣の阻害、血小板凝集の阻害、血管血栓症の阻害、及び血小板成長因子の放出の阻害の治療効果の１種以上をもたらすのに有効である。

治療部位は、任意の血管である。最も重要な血管は、冠状血管である。冠状血管は、天然の動脈、又は人工の動脈例えば動脈のバイパスのための静脈移植であってもよい。

投与の段階は、継続された時間にわたってコントロールされたやり方で同族体を伝達することを含み、さらに冠状血管に同族体を腹腔内、又は心膜通過（ｔｒａｎｓｐｅｒｉｃａｒｄｉａｌｌｙ）且つ血管外的に伝達することを含む。伝達の方法は、（ｉ）冠状血管へ血管外的に経皮に挿入したカテーテルを通して同族体を心膜内又は心膜通過的の何れかで注入すること、（ｉｉ）冠状血管へ腹腔内、血管外的に同族体を変力的に伝達すること、及び（ｉｉｉ）同族体の長時間の放出ができる移植物を冠状血管へ血管外的に挿入することを含む。伝達の最後の方法は、心臓を囲む心膜嚢にほぼ隣接する、その上又はその中に経皮的に移植物を挿入することを含み、特に動脈バイパスに使用される静脈移植の回りに移植物を外科的に包むことを含む。血管外の移植物は、同族体を含む生物分解可能なコ

ントロール放出重合体であってもよい。

広く言えば、本発明は、心臓に関して、それを治療する方法を含み、それは、心膜の空間から心臓活性又は心血管活性の医薬を投与することを含む。好適には、心臓活性又は心血管活性の医薬は、血管拡張、抗血小板、抗凝固、血栓分解、抗炎症、抗不整脈、心筋、抗核分裂、脈管形成、抗アテローム及び遺伝子治療の生物活性剤から選ばれる。

図面の簡単な説明

本発明は、図面に関連したとき、さらに完全にそして容易に理解できるだろう。

図１は、本発明による心外膜の冠状動脈へのニトロ血管拡張剤の心膜内伝達のための経皮的に挿入された心膜内医薬注入カテーテル及び心臓の説明である。

図２は、本発明による心外膜冠状動脈へのニトロ血管拡張剤の心膜内伝達のための経皮的に挿入された心膜内医薬伝達移植物及び心臓の説明である。

図３は、冠状動脈バイパス移植をした心臓、並びに本発明による静脈移植へのニトロ血管拡張剤のコントロールされた放出のための血管外の生物分解可能な重合体の螺旋状に包んだ移植物の説明である。

図４は、実施例１で説明された、左前方の下降する冠状動脈中の大動脈圧、相動性及び平均流速並びに肺動脈圧の代表的な記録である。

図５Ａは、実施例１に説明されたような、静脈内（ＩＶ）又は腹腔内（ＩＰ）で与えられる周期的な流れの減少を廃止するのに要求されるナトリウムニトロプルシドの投与量（ＳＮＰ、μｇ／ｋｇ／分）を示す。

図５Ｂは、実施例１に説明されたような、静脈内（ＩＶ）又は腹腔内（ＩＰ）で与えられるナトリウムニトロプルシドのそれぞれの投与（ＳＮＰ、μｇ／ｋｇ／分）後の周期的な流れの減少（ＣＦＲ／３０分）における変化を示す。

図６は、実施例１に説明されたような、静脈内（ＩＶ）又は腹腔内（ＩＰ）で与えられるナトリウムニトロプルシドのそれぞれの投与（ＳＮＰ、μｇ／ｋｇ／分）後の、平均の大動脈圧（ＡＯＭ、ｍｍＨｇ）、拍出量（ＣＯ、Ｌ／分）、末梢血管抵抗（ＰＶＲ、単位）、及び肺動脈圧（ＰＡＰ、ｍｍＨｇ）における変化

を示す。

図７Ａは、実施例２に説明されたような、静脈内（ＩＶ）又は腹腔内（ＩＰ）に与えられるナトリウムニトロプルシドのそれぞれの投与（ＳＮＰ、μｇ／ｋｇ／分）前及び後の、全身性の循環から得られる血小板の多い血漿中の２０μｇ／ｍＬのコラーゲンにより導入される体外（ｅｘ－ｖｉｖｏ）血小板凝集における％変化を示す。

図７Ｂは、実施例２に説明されたような、静脈内（ＩＶ）又は腹腔内（ＩＰ）で与えられるナトリウムニトロプルシドのそれぞれの投与（ＳＮＰ、μｇ／ｋｇ／分）前及び後の、冠状循環（冠状静脈洞）から得られる血小板の多い血漿中の２０μｇ／ｍＬのコラーゲンにより導入される体外血小板凝集における％変化を示す。

図８は、実施例３に説明されたような、N^{G}－モノメチル－Ｌ－アルギニン（Ｌ－ＮＭＭＡ）が５ｍｇ／ｋｇで左心房中に投与された後、ナトリウムニトロプルシド（ＳＮＰ）が０．５μｇ／ｋｇ／分で腹腔内に投与された後、そして酸化ヘモグロビン（HbO_2）が２００μｇ／ｋｇ／分でＬＡＤ　ＣＯＲＯＮＡＲＹ　ＡＲＴＥＲＹ中に導入された後、左前方に下降する冠状動脈（ＬＡＤ）中の大動脈圧及び相動性及び平均流速の代表的な記録である。

図９は、実施例３に説明されるような、N^{G}－モノメチル－Ｌ－アルギニン（Ｌ－ＮＭＭＡ）が５ｍｇ／ｋｇで左心房中に投与された後、ナトリウムニトロプルシド（ＳＮＰ）が０．５μｇ／ｋｇ／分で腹腔内に投与された後、そして酸化ヘモグロビン（HbO_2）が２００－６００μｇ／ｋｇ／分でＬＡＤ冠状動脈中に導入された後、左前方に下降する冠状動脈（ＬＡＤ）中の周期的な流れの減少（ＣＦＲ／３０分）の頻度の変化を示す。Ｌ－ＮＭＭＡに比較して*ｐ＜０．０１：ＳＮＰに比較して**ｐ＜０．０１。

図１０は、本発明に従って使用される位置においた心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルを概略的に示す。

図１１は、図１０の心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの部分の縦断面を概略的に示す。

図１２は、図１１の心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの部分の断面を概略的に示す。

図１３は、図１０の心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの軸部分の底面図を概略的に示す。

図１４は、概略的に気体供給及びコントロールシステムに接続した、本発明による心外膜の冠状動脈への気体状酸化窒素の伝達のための心膜内ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの縦断面を概略的に示す。

図１５は、図１４の心膜内ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの軸部分の断面を概略的に示す。

図１６は、図１４の心膜内ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの末端部分の断面を概略的に示す。

図１７は、本発明によって使用されるときのイオン導入心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルを概略的に示す。

図１８は、図１７のイオン導入心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの部分の縦断面を概略的に示す。

図１９は、図１７のイオン導入心膜通過ニトロ血管拡張剤伝達カテーテルの部分の断面を概略的に示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、哺乳動物の血管を治療する方法に関し、それは、１箇所以上の血管損傷部位で血管に対して所望の局所的な治療効果を促進するのに有効であるが、これらの効果を全身的に発生させるのには不足している投与速度で、（ａ）血流の回復による血小板の血栓の溶解、（ｂ）血管損傷の１箇所以上の部位での血小板の付着及び凝集の阻害、並びに（ｃ）血管を通る血流を維持するための１箇所以上の損傷部位における血管の拡張の効果の一つ以上が可能である生物活性剤の、哺乳動物特にヒトにおける血管に隣接そして部位特異的な血管外の投与からなる。生物活性剤は、好ましくは、酸化窒素、ナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン及びプロスタサイクリンを含む内皮由来生物活性剤の同族体である。投与の方法は、継続する時間にわたる生物活性剤のコントロールされた伝達を含

む。概して、部位特異的な投与速度は、１箇所以上の部位で治療効果を促進するのに必要な全身的な投与速度より顕著に低い。

生物活性剤がナトリウムニトロプルシドでありそして血管治療の部位が内皮の損傷及び血栓の形成の部位であるとき、治療効果は、血流の回復による血栓の溶解、全身的な抗凝固なしの１箇所以上の損傷部位に隣接する血小板凝集の阻害、並びに全身的な低血圧を促進することなしの血管を通る血流を維持するための１箇所以上の部位に隣接する血管拡張である。方法は、また、部位が、血管を損傷させる外科手術、例えばＰＴＣＡ手術又はＣＡＢＧ手術の１箇所以上の部位であるときのように、血管拡張を促進し、そして血小板血栓の形成を防止するのに有効である。従って、方法は、重大な血栓症及び慢性の再狭窄に有効である。生物活性剤が、血管外で１箇所以上の治療部位に隣接して投与されるナトリウムニトロプルシドであるとき、約０．１－約３．０μｇ／ｋｇ／分の投与速度が、所望の治療効果の少なくとも一つを生ずるのに有効である。

投与の方法は、特定の１箇所以上の部位で血管に隣接ししかも血管外での生物活性剤の注入を含む。好ましい適用では、治療される血管は、冠状血管であり、そして生物活性剤の伝達は、その末端の出口が、哺乳動物の心臓を囲む心膜嚢中に経皮的に導入される注入カテーテルによる。好ましくは、末端の出口は、小さいサイズ、好適には外径が１．５ｍｍ以下のものであり、隣接する組織に対して非反応性である（好適には、シリコーンゴム重合体）材料から作られ、隣接する組織に対して非外傷性であり（好適には「ピグテール（ｐｉｇ－ｔａｉｌ）」の尖端のデザイン）、そして１本以上の標的血管の血管外表面上に治療部位で生物活性剤を分配するのに有効である。図１に関して、心外膜の冠状動脈３、心臓を包む心膜嚢４及び心膜嚢内に心臓を浸す心膜液５を示すヒトの心臓１が描かれている。冠状動脈３の一つは、３’で狭窄していることが示される。心臓の下には、横隔膜筋６がある。患者の胸には、心臓の前に、胸骨７があり、そしてその下方への延長は、剣状突起と呼ばれる。剣状突起の下に経皮的に挿入された、心膜４を貫いた剣状突起下誘導ゾンデ８が示される。剣状突起下誘導ゾンデ８内には、それにより、経皮的に挿入された心膜内ニトロ血管拡張剤注入カテーテル２が

運ばれる。カテーテル２は、心膜４内に注入カテーテル２を固定するカテーテルピグテール９を含み、そして注入されたニトロ血管拡張剤の伝達のための、番号「９」の鉛縁（ｌｅａｄ　ｌｉｎｅ）の両方の側面に示される１個以上の末端の側孔を有する。矢印１１により概略的に示されるように、心外膜の冠状動脈に心膜内且つ血管外でのニトロ血管拡張剤の伝達のための外部の医薬注入ポンプ１０が、胸の外部で注入カテーテル２の端に液体で接続する。ニトロ血管拡張剤は、心臓が浸されるバスの一部を形成し、そしてニトロ血管拡張剤は、血管外的に、即ち血管の外側に、血管中への裏返しの拡散のために伝達される。

投与の方法は、生物活性剤の長期のコントロール放出の可能な移植物を、血管外的にしかも治療の部位の血管に隣接して、経皮的又は外科的に挿入することを含む。好ましくは、移植物は、コントロール放出性を有する生物活性剤を含有する生物分解可能な重合体を含む（例えば、米国特許第５０９９０６０号及び米国特許第４９８０４４９号、ここに参考として引用する）。移植物は、生物分解可能なファイバーの尖端から治療部位への生物活性剤の分配のために、ファイバーを尖端とすることができる。図２に関して、移植物が描かれる。図１におけるように心臓１は、心外膜の冠状動脈３、心膜嚢４、心膜液５、横隔膜６及び胸骨７を有する。冠状動脈３の一つは、３’で狭窄していることが示される。心膜４を貫いた剣状突起下移植誘導ゾンデ８が、胸骨７の剣状突起の下に経皮的に挿入されて示されている。移植誘導ゾンデ８内には、それにより、経皮的に挿入された心膜内ニトロ血管拡張剤伝達移植物１２が運ばれ、それは、矢印１５により概略的に示されるように、心外膜の冠状動脈３へ血管外的に分解可能な重合体からのニトロ血管拡張剤の心膜内放出のためのニトロ血管拡張剤／生物分解可能な重合体移植ファイバー１４からなる。経皮的心膜血管外挿入のための移植物の好適な他の形は、心膜内微粒子及びスポンジマトリックスであり、総て生物分解可能な重合体からなる。

移植物は、好適には、治療の部位における血管のための包みを含むことができ、包みは、生物活性剤を含む。静脈バイパス移植治療に関する本発明の方法では、投与の方法は、生物活性剤の長時間のコントロール放出の可能な移植物を静脈

移植の回りに外科的に挿入することからなる。血管外挿入のための移植物の好適な形は、生物分解可能な重合体からなる螺旋状の包みの装置である。好ましくは、螺旋状の包みの移植物は、好適には静脈移植膨脹を防ぐための較正された内径のものであり、そして好適には正常の冠状動脈のコンプライアンスにマッチするように、静脈移植と等しく適合する。図3に関して、大動脈１６、心外膜冠状動脈３、冠状動脈バイパス静脈移植１９の隣接する吻合部位１７及び末端の吻合部位１８、並び静脈移植２０へのニトロ血管拡張剤のコントロールされた放出のための血管外の生物分解可能な重合体の螺旋状の包みの移植物が描かれる。

図１０－１３に関して、心外膜医薬分配カテーテル装置３０は、生物活性医薬の心膜通過伝達のために心膜上へ生物活性医薬を運ぶ液体の分配を示している。装置は、隣接するセグメント３２及び末端のセグメント３３を有する細長いカテーテル本体３１からなる。カテーテルの本体３１は、それの中に延在ししかも末端のセグメント３３の放射状に延在する複数の第一の通路３８を経てカテーテル本体から出る少なくとも一つの管腔３５を含む。バルーン４５は、カテーテル本体の末端のセグメントの外部の少なくとも一部に設けられ、そして第一の通路３８を包み、バルーン４５と末端のセグメント部分を含む通路３８との間の空洞４８を設け、通路３８は空洞に開放されている。カテーテルのさや４７は、カテーテル本体３１の少なくとも末端セグメント３３を囲む末端を有する。図１０－１３に示されるように、さや４７を越えて末端のセグメント３３が延長すると、バルーン４５が膨脹できる。バルーン４５は、示されるように膨脹すると、１より小さい高さ対幅の断面比を有し、カテーテルの外側のとき、好ましくは約０．５以下、さらに好ましくは約０．２５以下の高さ対幅の断面比を有する。バルーン４５は、好ましくは、膨脹したとき、約１－約４インチ（又は約２．５－約１０ｃｍ）の幅と約０．４インチ以下（約１．０ｃｍ以下、概して０．６２５ｃｍ）の高さを有する。概して、さや４７の直径は、約０．４インチ以下（約１．０ｃｍ以下、概して０．６２５ｃｍ）である。従って、膨脹すると、バルーンは、その高さより顕著に広くなり、そして概してパンケーキの形状を有する。

カテーテル本体３１の第二の管腔３４は、第一の通路３８から放射状に出てい

る複数の通路３６に延在し、そして第二の管腔３４を末端のセグメント３３の外部に接続する。バルーン４５は、それらをカバーしないように、第二の通路３６の上のカテーテル本体の末端セグメントの外表面の部分に設けられる。それ故、径皮の挿入及びさや４７を越える末端セグメント３３の延長及び心膜を越えると、第一の管腔３５を経て導入される流体は、バルーンを膨張させて心膜組織の表面に対して末端セグメントの放射状に反対の表面を押し、そして第二の管腔中に導入される加圧された流体は、末端のセグメントが押される表面上にカテーテルを出る。しかし、心膜上に流れをよりうまくコントロールするために、容器内に通路３６を包むのが好ましい。従って、装置３０は、さらに、第二の通路３６を越えてしかもバルーン４５に隣接し且つ放射状に反対のカテーテル本体の末端のセグメントの外表面に設けられる膨張可能な容器４０を含み、それにより容器と、第二の通路が開く末端セグメント３３の放射状に隣接する外表面との間に容器室４２を設ける。容器４０は、膨張したとき約１より小さい高さ対幅の断面比を有し、さらに孔４３を有して孔４３における圧力勾配の影響下容器４０からの液体

の通過をさせ、それにより第二の管腔３４から第二の通路３６を経て容器室４２へ、さらに孔４３を経て容器室４２の外へでる流れの連絡をし、そのため、末端セグメント３３の径皮導入により、第一の管腔３５を経て導入される加圧された流体は、バルーン４５を膨張させて、心膜組織の表面に対して容器４０を押し、そして第二の管腔３４中に加圧下導入される流体は、容器４０の孔４３を経て末端セグメントが押される表面上に通過する。膨張した容器４０は、好ましくは、０．５以下、さらに好ましくは約０．２５以下の高さ対幅の断面比を有する。容器４０は、好ましくは、膨張したとき、約１－約４インチ（又は約２．５－約１０ｃｍ）の幅と約１／４インチ（又は約０．６２５ｃｍ）以下の高さを有する。膨張すると、容器４０は、その高さより顕著に広く、そして概してパンケーキの形状を有する。好適には、容器４０は、半浸透膜からなり、そして孔は微孔性である。

医薬伝達カテーテル３０の使用には、カテーテル３１がその中に入っているさ

や４７は、図１に示されるように、内部の胸の壁と心膜との間の位置に、大動脈洞２２の縦隔２１中に駒骨７の剣状突起の下で誘導ゾンデ内を進む。カテーテル本体３１の末端は、さや４７から進んで、さや４７の末端を越えて容器４０及びバルーン４５を広げ、心膜４に対して容器４０の外部部分４４を配置し、そしてバルーン４５を内部の胸の壁に向ける。気体又は液体である流体、好ましくは空気が、第一の管腔３５から導入され、そしてそれを通ってバルーン４５中に入り、バルーンを膨らます。これは、バルーン４５を広げて縦隔の内部の胸壁に対して接触させる。バルーン４５の垂直面より比較的広いことが、末端のセグメントが回転することから安定化することを助ける。膨脹も、バルーン４５が、心膜４の表面に対して容器４０の外部部分４４を押すようにする。液体の流体は、第一の管腔３４中に導入され、そしてそれを通って容器４０中に入り、容器４０を主として側面方向に膨脹させる。液体は、液体中の溶液の医薬（生物活性医薬）の心膜通過通過、並びに心臓を浸す心膜流体中への医薬の進入のために、容器室４２から出口４３を経て通り、それから心膜４の表面の上に現れ、それから、それは好適には心血管の効果のための血管壁中への移動のために冠状動脈と接触するようになる。

図１４－１６に関して、本発明に従って心外膜冠状動脈への気体状酸化窒素の心膜内伝達のための装置５０が概略的に描かれる。それは、隣接するセグメント５２及び末端のセグメント５３を有する細長いカテーテル本体５１からなり、カテーテル本体は、その中に延在ししかも末端セグメントの少なくとも１個の第一の通路５８を経てカテーテル本体を出る少なくとも１個の管腔５５、並びにカテーテル本体の末端セグメントの外部の部分の少なくとも一部に設けられしかも第一の通路５８を包むバルーン６０を含み、バルーンと末端セグメントとの間に空洞６２をもたらし、第一の通路５８は空洞６２に開く。バルーン６０は、好ましくは、膨脹されるとき、１より小さい高さ対幅の断面比を有し、さらに好ましくは、約０．５以下、より好ましくは約０．２５以下の高さ対幅の断面比を有し、そして管腔を経て通路へ加圧下供給される流体のそれを通る拡散に好適な半浸透膜を含む。装置５０は、それを通る誘導ワイヤ５７を受容するためのカテーテル

５１の末端５３を経て延在する第二の管腔５４を含む。カテーテル本体５１の少なくとも一部を囲む管５９は、それらの間に通路６５を生ずる。誘導ソンデ６３は、大動脈洞中への末端セグメント５３の導入、並びに誘導ワイヤ５７上のさやの外側の配置のためのさや６３の末端を越えるバルーン６０の延長のために、カテーテル本体５１の少なくとも一部を囲む。

本発明に従って心外膜冠状動脈への気体状酸化窒素の心膜内伝達のための装置５０では、タンク７０により供給される気体状酸化窒素は、圧力差隔膜７４に応じてソレノイド７３により作動するマイクロバルブ７２によりコントロールされ、そしてカテーテル装置５０中に導入され、その末端セグメント５３は、誘導ソンデ６３を経て心膜４を経て導入されている。酸化窒素の気体の流れは、通路６５を経て流れ、そしてそれが膨脹するバルーン６０中に入る。バルーンの空洞６２中に存在する酸化窒素は、バルーン６０の気体浸透膜を経て空洞６２を通り、そしてそれらを治療するために冠状動脈を浸す心膜流体に入る。バルーンの空洞６２内の気体は、取り出しポンプ７６の力の下、気体戻り導管７５中へ管腔５５を経てバルーンから取り出すための、開口５８を経てバルーンの空洞６２からの出口通路を有する。

図１７－１９に関し、生物活性医薬の心膜通過伝達に関する心膜上への生物活性医薬のイオン導入伝達のための装置が、概略的に描かれている。装置は、図１０－１２に描かれた装置に類似しており、相当する数字は、同様な構造を示す。バルーン４５に隣接ししかも放射状に反対の該カテーテル本体の前記の末端セグメントの外部の表面に設けられそして膨脹されたとき１より小さい高さ対幅の断面比を有する膨脹可能な容器４０は、生物活性物質を含む膨脹可能なイオン導入パッド８２からなる。第二の管腔３４（図１０参照）は、電気導線８０、８１を有する。電圧を運ぶ導線８０は、その前面に生物活性医薬の容器を含むパッド８２が存在する電荷プレート８３に接続される。パッド８２は、末端セグメント３３の外表面４１に付着する。パッド８２の周辺の回りに、電極絶縁物８５、８６により電荷プレート８３及びパッド８２から電気的に絶縁されている負の電極８４がある。負の電極８４は、アース線８１に接続される。パッド８２が、心膜４

及びプレート８３と接触するとき、電荷は、導線８０を経て電荷プレート８３へもたらされる。電場は、電荷プレート８３と負の電極８４との間に生ずる。この電場は、それがプレート８３から電極８４へ流れるとき、心膜を経て進入する。場は、生物活性医薬パッド８２を経て通り、そしてパッド８２内に含まれた電荷を有する生物活性医薬分子は、パッド８２から移動しそして電場が心膜を通るとき、心膜４を通る。プレート８３に供給された電荷は、イオン導入回路を形成するのに十分であるが、心臓を通る心拍の移動を妨げるには不十分である。

本発明の装置の使用により、心臓の冠状動脈は、心臓の外表面への治療物質の適用により治療できる。心膜内伝達のための心臓活性及び心血管活性医薬は、血管拡張、抗血小板、抗凝固、血栓分解、抗炎症、抗不整脈、心筋、抗核分裂、脈管形成、抗アテローム及び遺伝子治療剤を含むことができる。既に述べたように、心膜の空間中に注入された流体は、房室及び心室の溝中に蓄積する。心外膜冠状動脈は、心臓の溝に位置しているので、本発明の方法及び装置により心膜の空間に伝達される生物活性治療物質は、蓄積でき、冠状血管に濃縮される。

以下の実施例では、本発明の方法が有効であることが立証される。

実施例

実施例　１

材料及び方法

この実施例及び以下の実施例における総てのやり方は、米国生理学会の原則に従って行われた。

体重２５－３５ｋｇの２０頭の雑種イヌを、ナトリウムペントバルビタール（３０ｍｇ／ｋｇ、静脈内）により麻酔し、機械的ベンチレータに連結した。プラスチックカテーテルを、血圧をモニターするために左の頸動脈に、そして流体及び医薬を投与するために頭部静脈に入れた。尖端にバルーンを有する熱希釈カテーテルを、肺動脈圧及び拍出量の測定のために頸静脈を経て肺動脈に入れた。左の開胸を、第五肋間隙に行い、そして心臓を小さい心膜窓を経て暴露した。プラスチックカフを、切断した心膜の端に固定して、心膜嚢からの流体の漏れを防ぎ、それにより心膜の穴を形成した。左前方の下降する（ＬＡＤ）冠状動脈の１－

２ｃｍのセグメントを、切断により注意深く暴露し、そして近くの血管枝を結さくした。ミニチュア超音波ドップラー流プローブを、血流の速度を測定するために、暴露したＬＡＤ冠状動脈の隣接する部分の回りに置いた。追加のプラスチックカテーテルを、冠状循環からの静脈血サンプルの採取のために冠状静脈洞に入れた。

基本的な血行力学は、生理学的レコーダに連続的に記録され、脈拍数、収縮期及び拡張期の大動脈血圧、収縮期、拡張期及びバルーンウエッジの肺動脈圧、ＬＡＤ冠状動脈の相動性及び平均の血流速度並びに熱希釈拍出量を含んだ。

ＬＡＤ冠状動脈の内皮は、クッションされる鉗子により１０－２０倍動脈を押さえることにより損傷された。プラスチックの括約筋を、損傷の部位でＬＡＤ冠状動脈の回りに置いて、血管を閉塞させそして基底線レベルの約６０％に相動性の流速を低下させた。次に、周期的な流れの減少（ＣＦＲ）は、損傷した内皮の表面上の再発する血小板付着、凝集及び除去の結果として生じた。これらの２０頭のイヌは、さらに３群で研究された。

Ｉ群：６頭のイヌでは、塩水を、暴露されたＬＡＤ冠状動脈の表面の上に濯ぎ、そしてプラスチックカテーテルを通って０．２ｍＬ／分の注入速度で心膜の穴中に入れた。塩水の注入は、６０分間続き、血行力学を連続的に記録した。動物を、次にペンタバルビタールの過剰投与により安楽死させた。

ＩＩ群：７頭のイヌでは、ナトリウムニトロプルシド（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｓ．Ｎｏｒｔｈ Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＩＩ）を、損傷したＬＡＤ冠状動脈の血管外表面上に伝達カテーテルを経て投与し、そして心膜壁中に蓄積させた。ナトリウムニトロプルシドの心膜内投与は、０．５μｇ／ｋｇ／分で開始された。もしＣＦＲが３０分以内で影響されなかったならば、投与量を３．０μｇ／ｋｇ／分に増大させた。６．０μｇ／ｋｇ／分の最大の投与量を、二つのより低い投与量に反応しない動物に与えた。動物は、ＣＦＲが廃止された後又はナトリウムニトロプルシドの最高の投与量が上記のやり方で３０分間与えられた後３０分で、殺された。

ＩＩＩ群：残りの７頭のイヌでは、ナトリウムニトロプルシドが、ＩＩ群につ

いて記述された同じ投与量の範囲で静脈内に投与された。動物は、モニターされ、そして上記と同じやり方で殺された。

結果

総ての値は、平均±平均の標準誤差として表示された。測定の繰り返しによる分散の一方向分析を使用して、それぞれの処理前及び後の異なる時間で得られる血行力学的変化とＣＦＲの度数を比較した。スチューデントのｔ－テストを使用して、二つの異なる群間の値を比較した（ｐ＜０．０５を有意と考えた）。

１．ＣＦＲに対するニトロプルシドの作用

周期的な冠状流の低下は、内皮の損傷及びＬＡＤ冠状動脈の外部の結さく後、総ての２０頭のイヌで生じた。外部の結さくにより生ずる冠状流速の低下は、動物の三つの実験群の中で同様であった（相動性の流速は、Ｉ群で基底線の７０．７±９．２％に、ＩＩ群で６６．５±４．９％に、ＩＩＩ群で５６．４±５．０％に低下した（ｐ＞０．０５））。冠状動脈における最初（基底線、医薬なし）の周期的な流れの低下の度数は、また、動物の３群の中で同様であった。心拍数及び大動脈血圧は、ＣＦＲの発生後、有意に変化しなかった。一定のＣＦＲの３０分後、総ての研究では、異なる介入を行った。

Ｉ群の研究では、塩水の心膜内の注入は、６頭の動物の総てにおいて流れのパターン又はＣＦＲの度数を変化しなかった（０％有効）。

ＩＩ群の研究では、ナトリウムニトロプルシド（図４）の心膜内の注入は、総ての７頭の動物では１０－３０分内でＣＦＲを廃止した（１００％有効）。

ＩＩＩ群の研究では、ナトリウムニトロプルシドの静脈内注入は、７頭の動物の５頭では１０－３０分内でＣＦＲを廃止した（７１％有効）。

図５Ａに示されるように、ＣＦＲを廃止するのに要するナトリウムニトロプルシドの平均投与量は、それが静脈内に投与されたときよりそれが心膜内に投与されたときに有意に低かった（それぞれ、１．６±０．５対４．８±０．８μｇ／ｋｇ／分）。図５Ａに関して、ＩＶ医薬投与と比較したＩＰ医薬伝達は、＋ｐ＜０．０１。

図５Ｂに示されるように、ＣＦＲの度数は、また、ナトリウムニトロプルシド

を静脈内に同じ投与量を与えられた動物より心膜内にナトリウムニトロプルシドを与えられた動物において有意に低かった。図５Ｂに関して、コントロール値に比べて、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１であり、ＩＶ医薬投与に比べて、＋ｐ＜０．０５、＋＋ｐ＜０．０１であった。

これらのデータは、ナトリウムニトロプルシドが、狭窄され且つ内皮を損傷した冠状動脈においてＣＦＲに対して保護し、そしてＣＦＲを廃止するのに必要な有効投与量が、それが静脈内に投与されるときよりもそれが心膜内に投与されるとき、低くそしてさらに有効であることを示す。

２．血行力学に対するニトロプルシドの効果

心膜内の塩水の注入（Ｉ群）は、大動脈圧、拍出量、肺動脈圧又は末梢血管抵抗を有意に変化しなかった。図６に示されるように、ナトリウムニトロプルシドの注入（ＩＩ及びＩＩＩ群）は、大動脈圧及び末梢血管抵抗を投与量依存で低下させた。拍出量及び肺動脈圧は、ナトリウムニトロプルシドの静脈内又は心膜内の何れかの投与により有意に影響されなかった。図６に関して、コントロール値と比べて、＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１であり、３．０μｇ／ｋｇ／分のＩＰと比べて、＋ｐ＜０．０１であった。

これらのデータは、ナトリウムニトロプルシドの血管外心膜内の注入が、ナトリウムニトロプルシドの全身性の低血圧の副作用を低下させるのに、静脈内注入より有利であることを示す。

実施例　２

血小板凝集に対するニトロプルシドの効果

方法及び材料

体外の血小板凝集は、ＩＩ及びＩＩＩ群におけるナトリウムニトロプルシドのそれぞれの投与量の投与前、並びに投与後１０分に行われた。血液のサンプルを、プラスチックカテーテルから大動脈及び冠状静脈洞で集め、そして３．８％のクエン酸ナトリウム（９体積の血液：１体積のクエン酸ナトリウム）により抗凝固させた。血小板の多い血漿を、室温で２０分間２００ｘｇで全血サンプルを遠心分離することにより得た。血小板の多い血漿中の血小板のカウントを、３００

000／mm^3に調節した。4チャンネルの血小板凝固計（モデルPAP－4、Bio－Data, Horsham, Pa）を、アッセイに使用した。コラーゲン（Sigma, St. Louis, Mo.）を血小板作動剤として使用した。血小板凝集の程度は、血小板の少ない血漿のそれに対する血小板の多い血漿の光透過の最大の増大の%として報告した。

結果

実施例1におけるように、総ての値は、平均±平均の標準誤差として表示された。測定の繰り返しによる分散の一方向分析を使用して、それぞれの処理の前及び後で異なる時間で得られる血小板凝集値の度数を比較した。スチューデントのt－テストを使用して、二つの異なる群間の値を比較した（$p<0.05$を有意と考えた）。

ナトリウムニトロプルシドの注入（II及びIII群）は、全身的な循環（図7A、コントロールレベルと比較して、$^{*}p<0.05$、$^{**}p<0.01$）並びに冠状循環（図7B、コントロールレベルと比較して、$^{*}p<0.05$）の両者で、投与量依存でコラーゲン誘導血小板凝集を阻害した。血管外且つ心膜内のナトリウムニトロプルシドにより処理された動物では、冠状循環における血小板凝集の阻害度は、全身的な循環におけるそれよりも高かった（図7B）。

これらのデータは、冠状循環における血小板凝集の阻害が、それが静脈内に投与されるときよりナトリウムニトロプルシドの血管外且つ心膜内の注入により大きく、さらに抗血小板治療の全身的な副作用例えば出血の合併症を低下されることを示す。

実施例　3

CFRに対するニトロプルシドの効果

方法及び材料

この実験は、ナトリウムニトロプルシドの作用に含まれるメカニズムを決定する研究であった。同じ調製のやり方が、5頭のイヌの追加の群について実施例1におけるように行われたが、但しこれらの動物では、プラスチックカテーテルも心臓の左心房中に入れられ、そして暴露したセグメントに隣接するLAD冠状動

脈の枝中に入れられた。暴露されたＬＡＤ冠状動脈は、穏和に損傷され（３－５個の血管が損傷）、そしてプラスチック結さくにより狭窄された。酸化窒素シンセターゼの阻害剤であるＮ$^{\omega}$－モノメチル－Ｌ－アルギニン（Ｌ－ＮＭＭＡ、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ，Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆ．）を、５ｍｇ／ｋｇで左心房に投与して、内因性の酸化窒素の生成を排除し、そしてＣＦＲを誘導した。Ｌ－ＮＭＭＡ誘導ＣＦＲの３０分後、ナトリウムニトロプルシドを、損傷したＬＡＤ冠状動脈の血管外表面上でしかも心膜の穴中に伝達カテーテルを経て投与した。もしＣＦＲがナトリウムニトロプルシドの心膜内注入により廃止されたならば、酸化窒素のスカベンジャーである酸化ヘモグロビンが、ＬＡＤ冠状動脈中に投与された。酸化ヘモグロビンは、２００、４００及び６００μｇ／ｋｇ／分の増加する投与量で投与された。もし酸化ヘモグロビンが、心膜内ナトリウムニトロプルシドにより廃止されるＣＦＲを回復したならば、動物は、３０分間モニターされて、ＣＦＲの一定性を確実にし、そして次に上記のやり方で殺された。

結果

以前の実施例におけるように、総ての値は、平均±平均の標準誤差として表示された。測定の繰り返しによる分散の一方向分析を使用して、各処理前及び後の異なる時間で得られる血行力学の変化及びＣＦＲの度数を比較した。スチューデントのｔ－テストを使用して、二つの異なる群間の値を比較した（ｐ＜０．０５を有意と考えた）。

５ｍｇ／ｋｇの投与量でのＬ－ＮＭＭＡの注入は、ＩＶ群の総ての５頭の動物にＣＦＲを生じさせた。平均の大動脈圧は、Ｌ－ＮＭＭＡ注入後約２０ｍｍＨｇ増加した。一定のＣＦＲの３０分後、０．５μｇ／ｋｇ／分の投与量での血管外且つ心膜内のナトリウムニトロプルシドの注入は、５頭総てのイヌにおいて１０－３０分以内にＣＦＲを廃止させた（ｐ＜０．０１、図８及び９）。平均の大動脈圧は、Ｌ－ＮＭＭＡが注入された前のレベルに戻った。ＣＦＲがナトリウムニトロプルシドにより廃止された後３０分で隣接するＬＡＤ冠状動脈中に注入された酸化ヘモグロビンは、総ての５頭のイヌにおいて５－２０分以内にＣＦＲを回復させた（ｐ＜０．０１、図８及び９）。３２０±８０μｇ／ｋｇ

／分の平均投与量の酸化ヘモグロビンは、ＣＦＲを回復するのに投与された。回復されたＣＦＲの程度は、５頭の動物の３頭においてＬ－ＮＭＭＡ誘導ＣＦＲのそれに類似しており、そして他の２頭のイヌで最初のＣＦＲのそれより僅かに少なかった。平均の大動脈圧は、酸化ヘモグロビンの注入により有意に影響されなかった。

これらのデータは、酸化窒素が、血管外且つ心臓内のナトリウムニトロプルシドが冠状ＣＦＲを廃止するとき、重要な役割を果たすことを示す。

本発明の方法を詳細に記述したが、当業者は、本発明を実行するのに記載された詳細な手段より以上を理解するだろうし、そして本発明は、これらの詳細な実行に単に制限されることを意味されず、本発明の趣旨以内の請求の範囲により包含されるすべての実行に制限されないことを意味しない。

【図1】

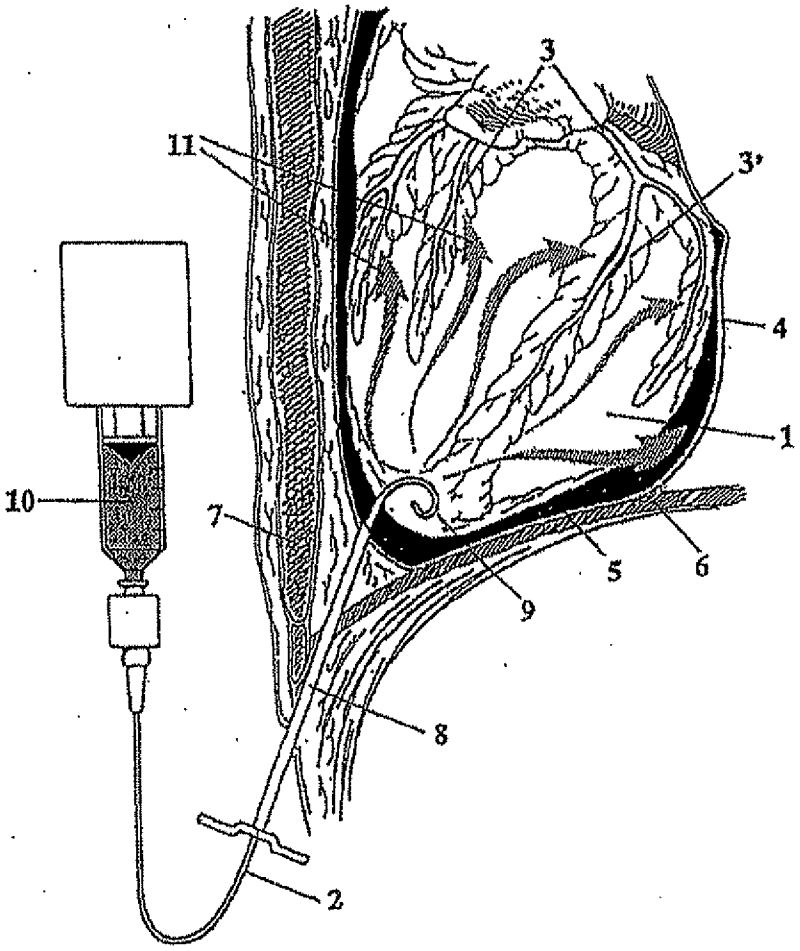

FIG. 1

【図2】

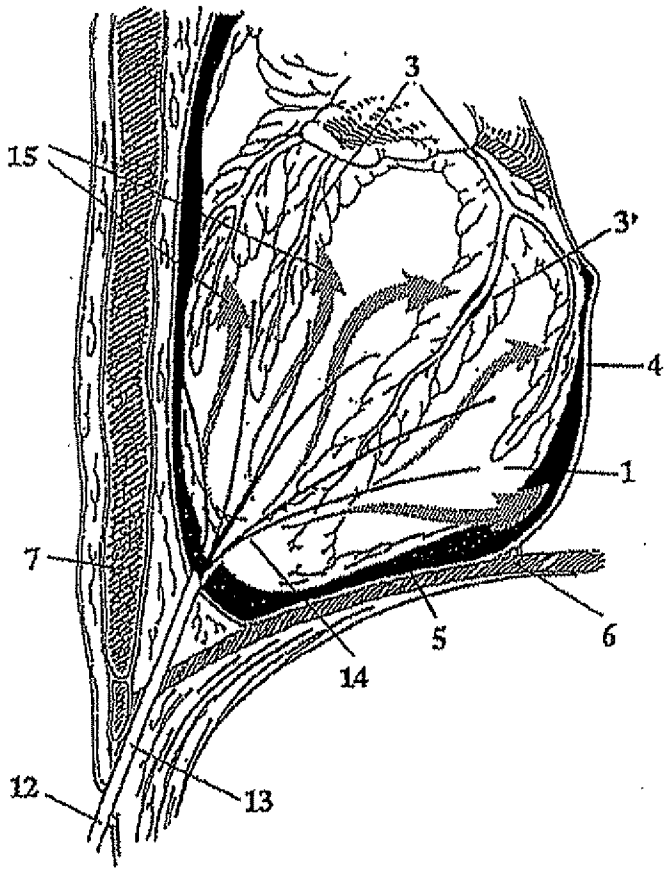

FIG. 2

【図３】

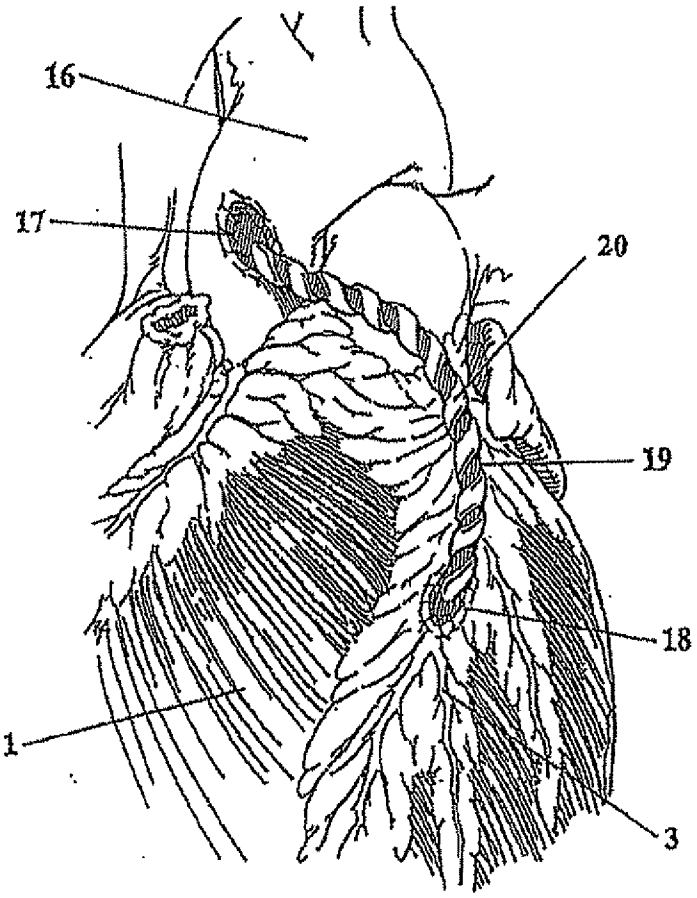

FIG. 3

【図4】

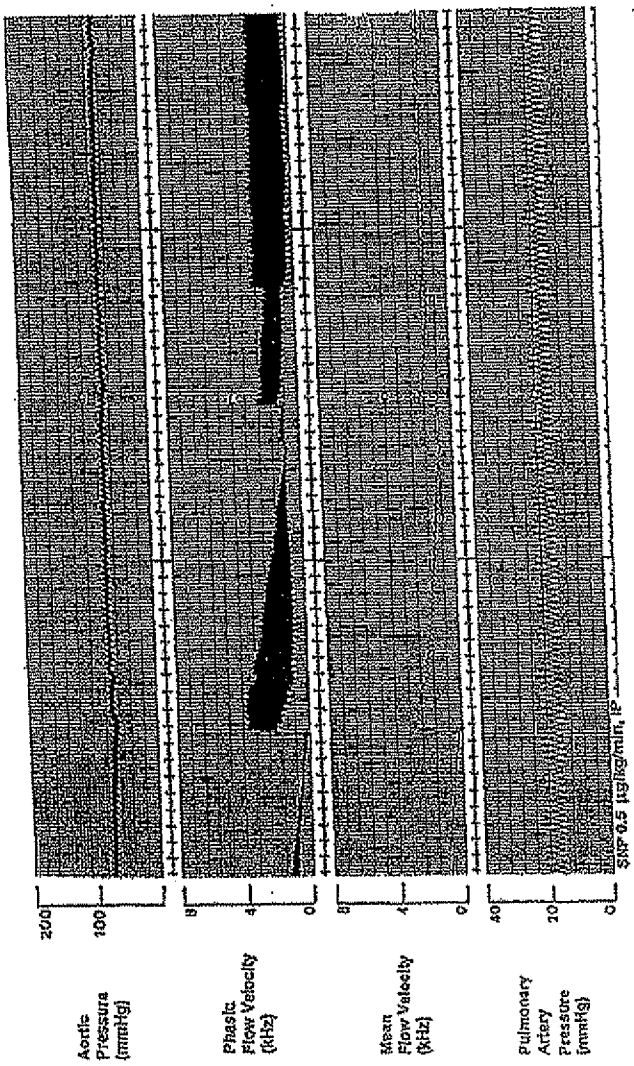
Aortic Pressure (mmHg)
200
100
Phasic Flow Velocity (kHz)
8
4
0
Mean Flow Velocity (kHz)
8
4
0
Pulmonary Artery Pressure (mmHg)
40
20
0
SAP 97.5 mmHg at 21 sec

FIG. 4

【図5】

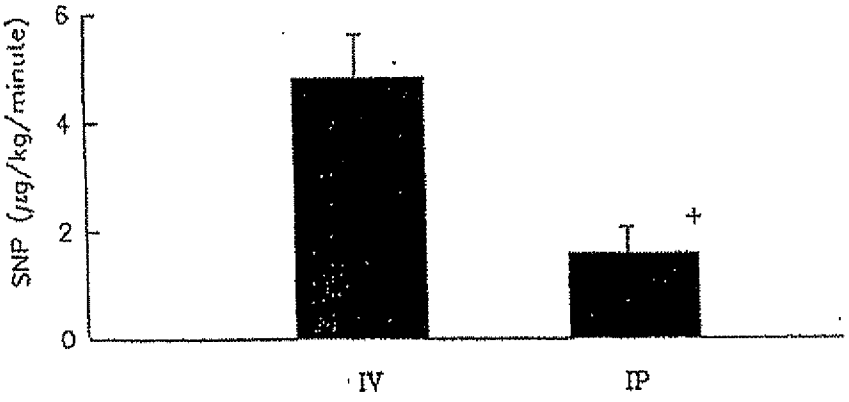

FIG. 5A

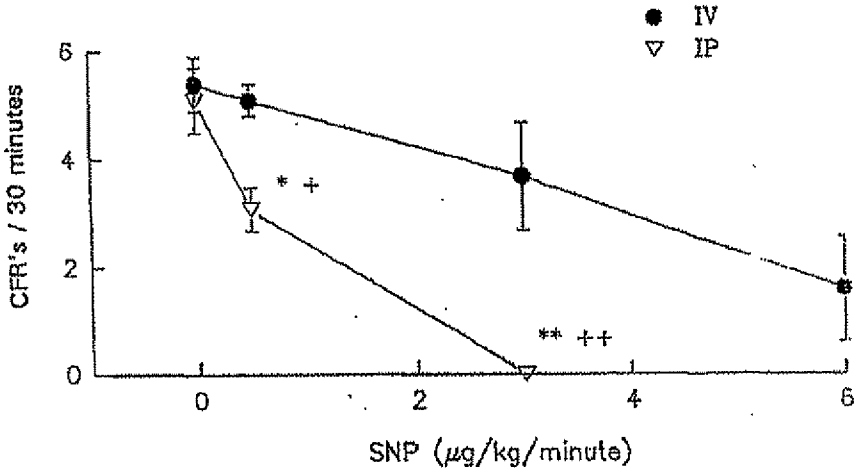

FIG. 5B

【図6】

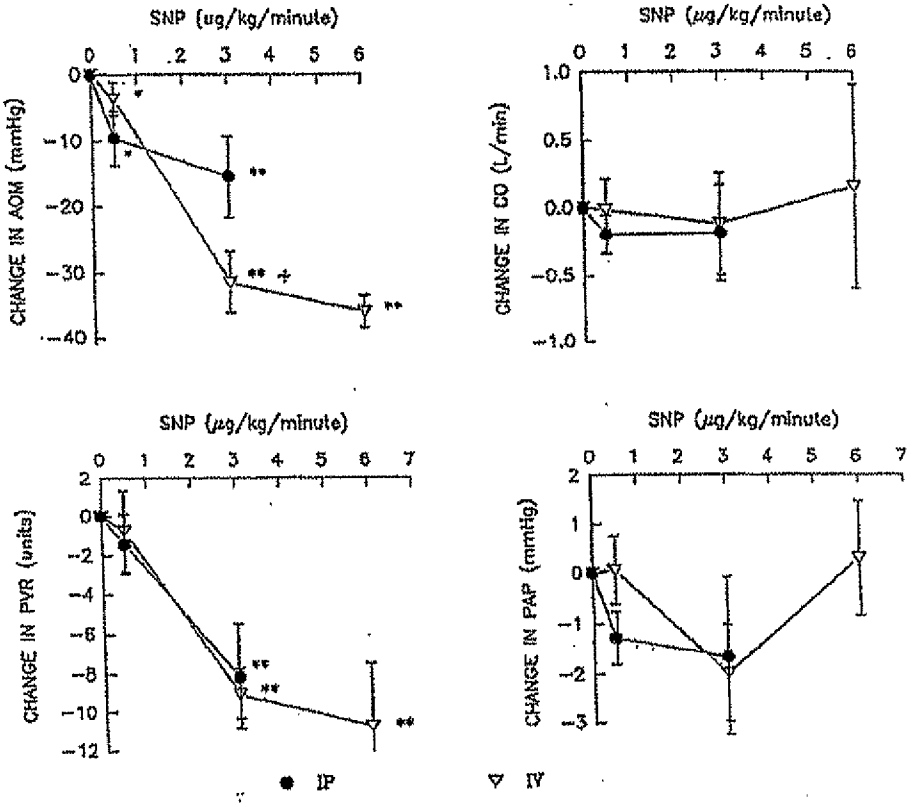
SNP (ug/kg/minute)
CHANGE IN AOM (mmHg)
SNP (μg/kg/minute)
CHANGE IN CO (L/min)
SNP (μg/kg/minute)
CHANGE IN PVR (units)
SNP (μg/kg/minute)
CHANGE IN PAP (mmHg)
IP
IV

FIG. 6

【図7】

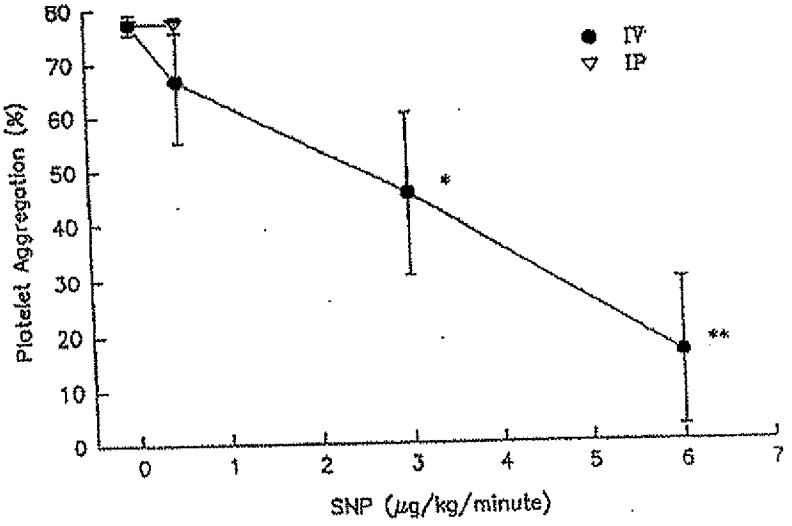

FIG. 7A

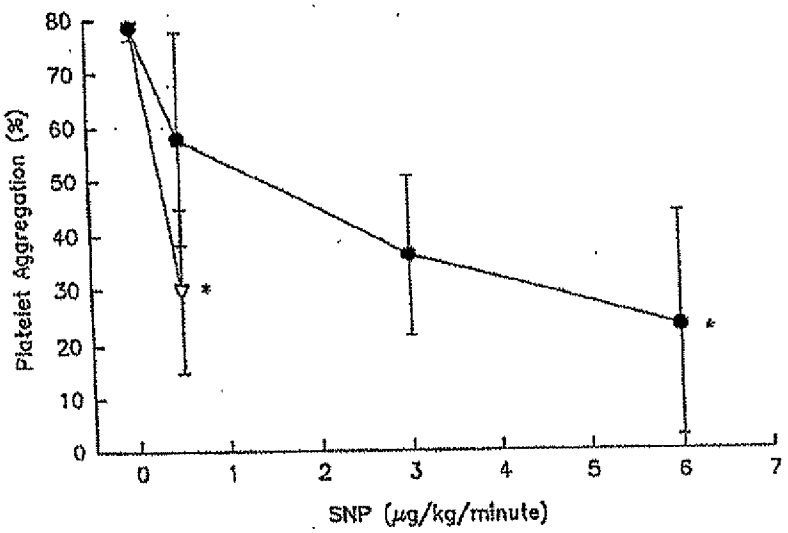

FIG. 7B

【図8】

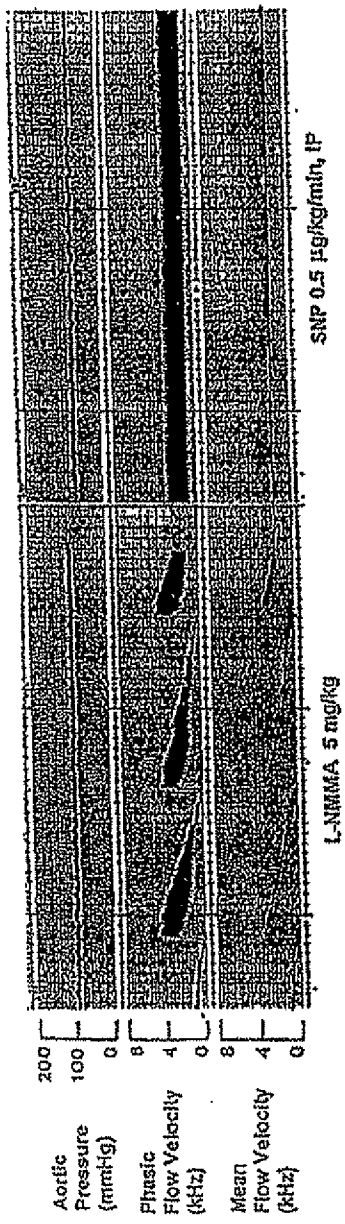

FIG 8A

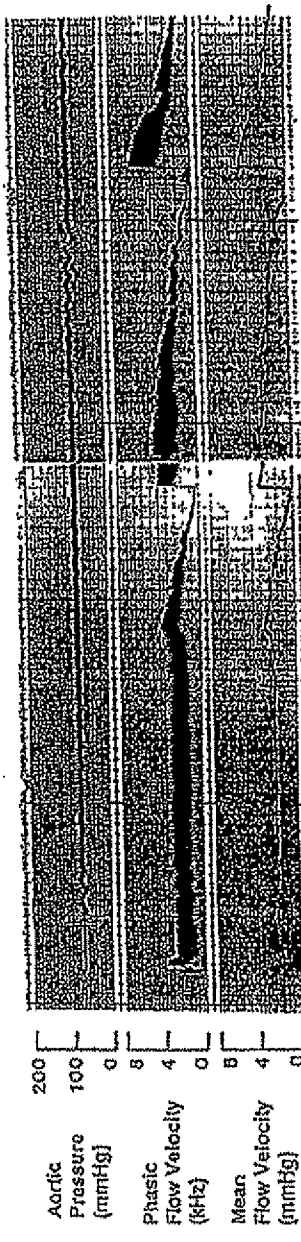

FIG 8B

【図9】

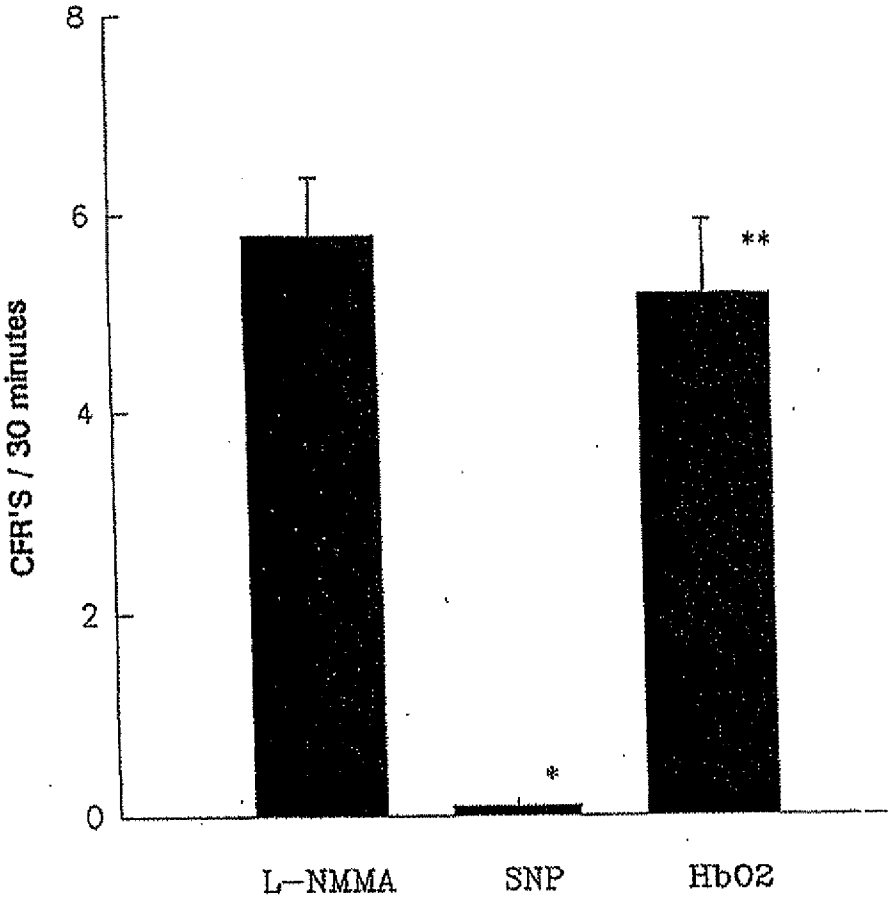

FIG. 9

【図10】

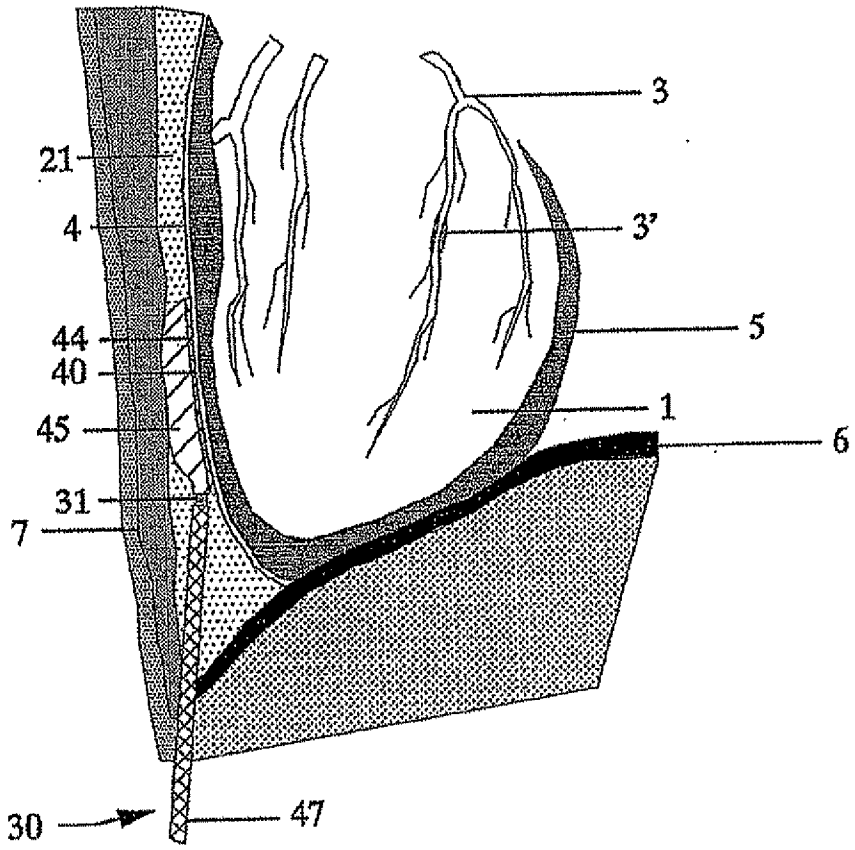

FIG 10

【図11】

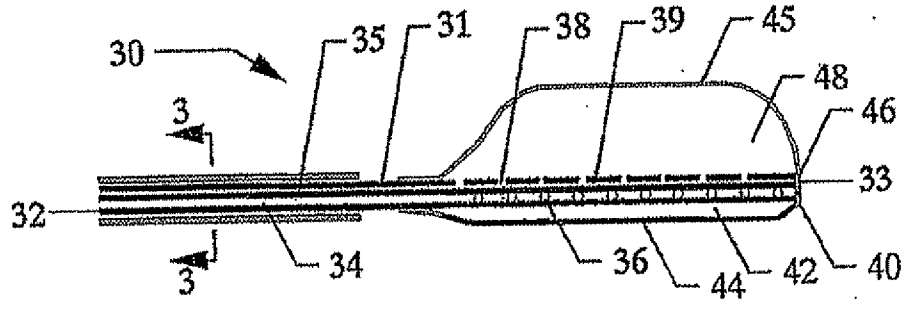

FIG 11

【図12】

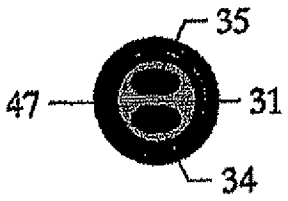

FIG 12

【図13】

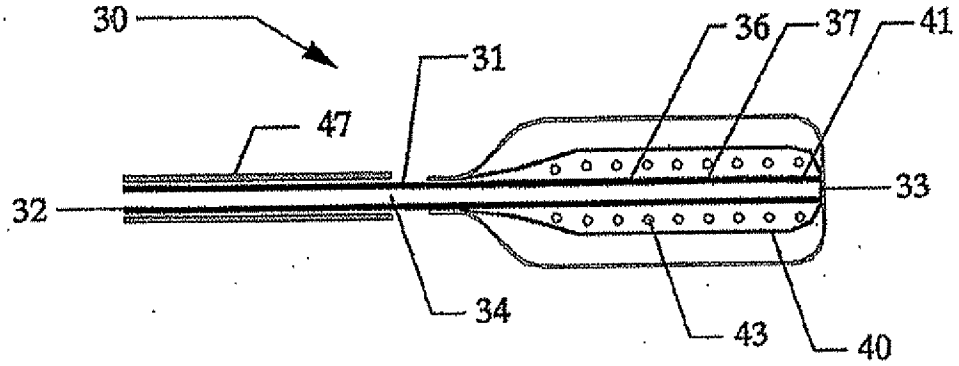

FIG 13

【図１４】

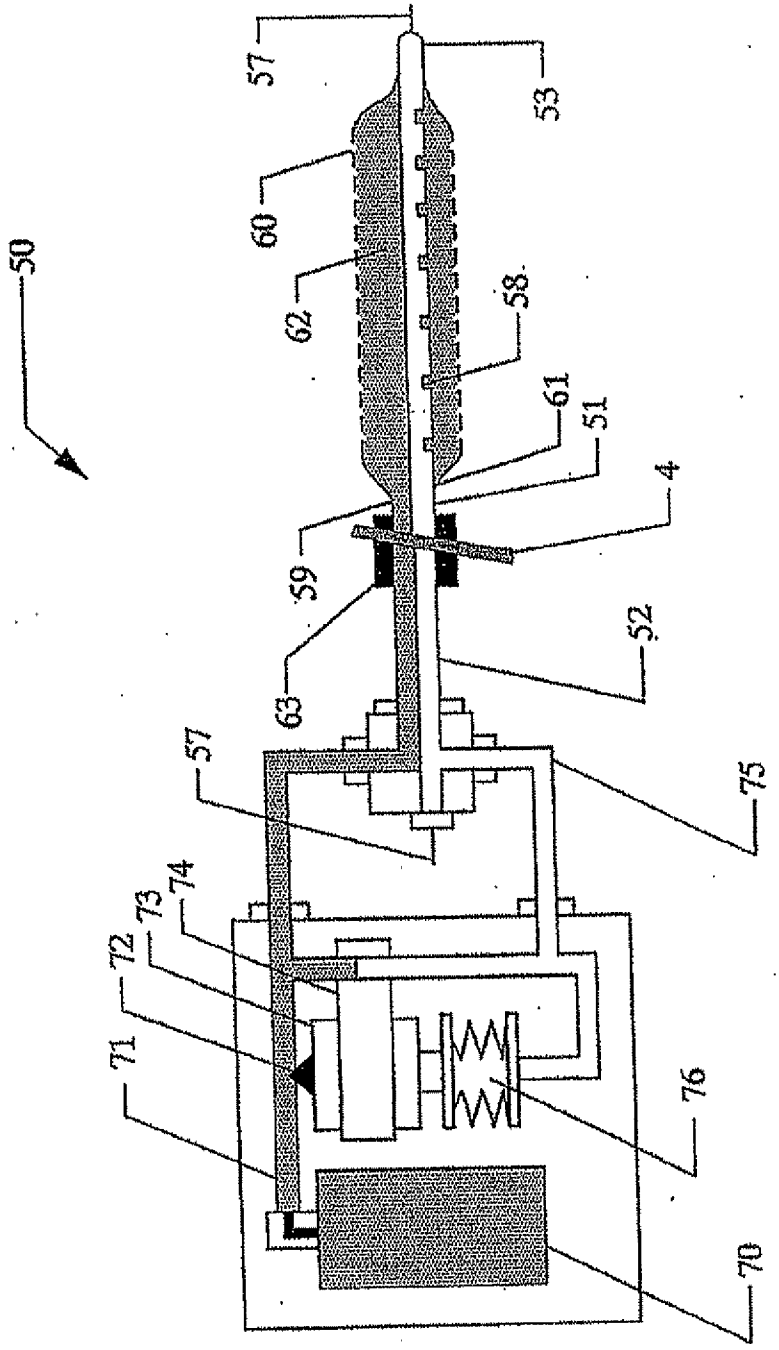

FIG 14

【図１５】

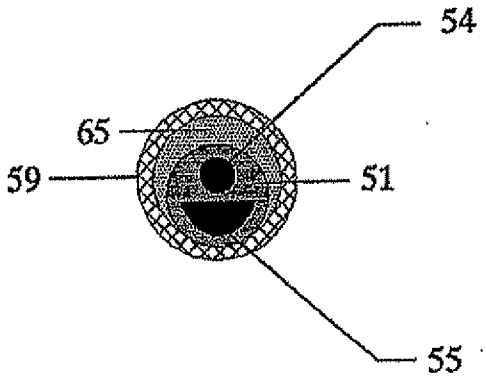

FIG 15

【図１６】

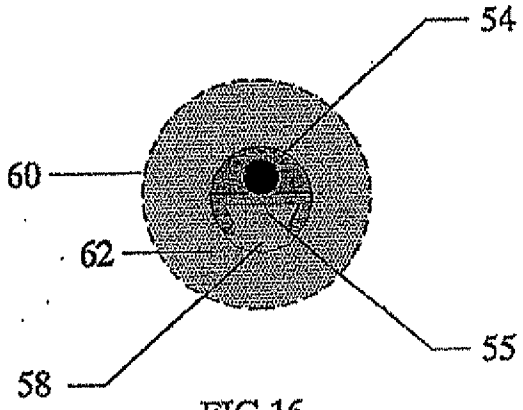

FIG 16

【図17】

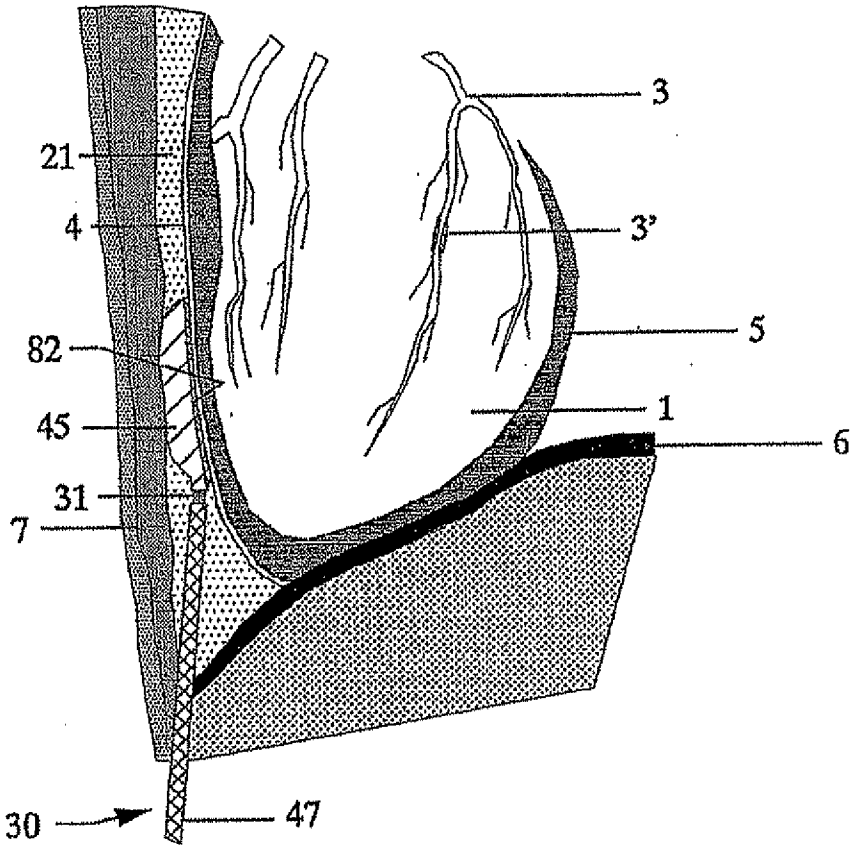

FIG 17

【図１８】

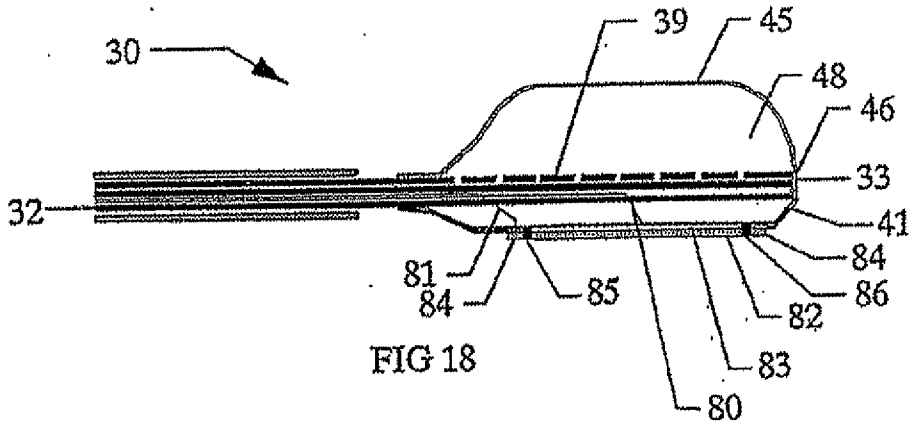

FIG 18

【図１９】

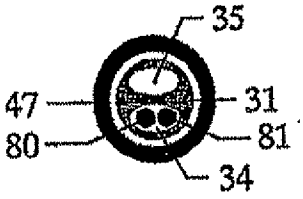

FIG 19

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/09055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(6) :A61N 1/30
US CL :128/898; 604/19, 21
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 128/898; 525/377; 604/19-21, 49-52, 93, 890.1, 891.2; 607/115, 116

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Extra Sheet.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---, P Y	US, A, 5,405,919 (KEEFER ET AL.) 11 April 1995, note columns 1:38-40; 1:63 - 2:7; 3:11-26; 4:5-10; 4:37-44; 9:67 - 10:8; and 10:1-68.	1-5, 9, 19 - 6-8, 10-18, 20-23
A, P	US, A, 5,403,834 (MALFROY-CAMINE ET AL.) 04 April 1995, note column 30:1-8.	1-23
A	US, A, 5,075,108 (MCKENZIE ET AL.) 24 December 1991, note column 2:1-8.	1-23
A	US, A, 5,069,662 (BODDEN) 03 December 1991, note column 1:12-17.	1-23
A	US, A, 5,304,120 (CRANDELL ET AL.) 19 April 1994, see entire document.	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 AUGUST 1995	Date of mailing of the international search report 15 SEP 1995
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer CHALEN SMITH Telephone No. (703) 308-2988

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int...ational application No.
PCT/US95/09055

B. FIELDS SEARCHED
Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS, DIALOG

Search Terms: percutaneous or transcutaneous; restenosis or angioplasty; nitrovasodilator; blood vessel or artery or vein

フロントページの続き

(81)指定国　EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DE, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN